

**DIE JUVENILE SPONDARTHRITIS
RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG
AN 71 KINDERN MIT SAKROILIITIS**

Renate Häfner

Aus der Rheuma-Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Truckenbrodt

D I E J U V E N I L E S P O N D A R T H R I T I S
RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG AN 71 KINDERN MIT SAKROILIITIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Renate Häfner

aus
Leonberg

Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: ...Prof. Dr. H. Truckenbrodt.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn.....

Dekan:Prof. Dr. W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung:6. Mai 1986.....

Für meine Eltern

A B K Ü R Z U N G E N

HWS : Halswirbelsäule

BWS : Brustwirbelsäule

LWS : Lendenwirbelsäule

ISG : Iliosakralgelenke

BSG : Blutsenkungsgeschwindigkeit

INHALTSANGABE

	Seite
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	3
PATIENTEN UND METHODEN	5
Anamnese	5
Klinische Befunde	5
Röntgenologische Befunde	6
Laborbefunde	8
ERGEBNISSE	
1. Erkrankungsalter	9
2. Geschlechtsverteilung	10
Anamnese	
3. Familienanamnese	10
4. Eigenanamnese	12
Klinische Befunde	
5. Gelenkbefall	13
6. Enthesopathie	15
7. HWS-Beschwerden	15
8. Beschwerden am Stammskelett	16
9. Iridozyklitis	17
Röntgenologische Befunde	
10. Veränderungen an den peripheren Gelenken	19
11. Veränderungen am Calcaneus	21
12. Veränderungen an der HWS	21
13. Sakroiliitis	22
Laborbefunde	
14. BSG	25
15. HLA-B 27	27
16. Immunglobulin A und Aktivität	27
17. Verlaufsbeobachtung	29

	Seite
DISKUSSION	33
A. Symptome und Verlauf der juvenilen Spondarthritis - Vergleich mit der Literatur	35
Altersverteilung	36
Geschlechtsverteilung	37
Familienanamnese	38
Periphere Arthritis	38
Enthesopathie	40
Klinische Beteiligung des Stammskeletts	42
Sakroiliitis	43
Iridozyklitis	44
HLA-B 27	45
B. Die juvenile Spondarthritis im Formenkreis der seronegativen Spondarthritiden - Differenzierung und Literaturvergleich	45
a) Arthritis bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn	46
b) Psoriasisarthritis	47
c) Reaktive Arthritis einschließlich Reiter-Syndrom	48
C. Diagnostische Kriterien für die juvenile Spondarthritis	49
ZUSAMMENFASSUNG	52
LITERATUR	53

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die chronischen Arthritiden im Kindesalter unterscheiden sich hinsichtlich Symptomatik, Verlauf und Prognose wesentlich von der chronischen Polyarthrititis des Erwachsenen.

Die juvenile chronische Arthritis wird ausgehend von der Symptomatik der ersten 3-6 Monate derzeit in 5 Subgruppen unterteilt (46). Dabei handelt es sich um klinische Entitäten, die teilweise durch immunologische Befunde ergänzt werden:

- 1) Systemische juvenile chronische Arthritis (Morbus Still)
- 2) Seronegative Polyarthrititis
- 3) Seropositive Polyarthrititis
- 4) Frühkindliche Oligoarthrititis (Typ I)
- 5) Oligoarthrititis vom Sakroiliitis-Typ (Typ II)

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Patienten der Subgruppe vom Sakroiliitistyp.

Hierbei handelt es sich um Kinder und Jugendliche, die meist erst im Schulalter erkranken. Das männliche Geschlecht überwiegt. Ca. 90% der Patienten besitzen den genetischen Marker HLA-B27.

Beim Gelenkmuster überwiegt eine Mon- oder Oligoarthrititis mit asymmetrischer Anordnung, wobei die Gelenke der unteren Extremitäten im Vordergrund stehen.

Bei einem Teil dieser Patienten entsteht im Verlauf der Erkrankung eine Sakroiliitis als Erstmanifestation des Stammskeletts. Nach dem 20. Lebensjahr können sich Veränderungen an der Wirbelsäule entwickeln, wie sie von der ankylosierenden Spondylitis des Erwachsenen bekannt sind.

In der Literatur findet man noch die Diagnose juvenile Spondylitis ankylosans sobald sich bei einem Jugendlichen eine röntgenologisch faßbare Sakroiliitis entwickelt. Diese Bezeichnung hat den Nachteil, daß sie den Befall der Wirbelsäule beschreibt, der sich am jugendlichen Skelett noch nicht manifestieren kann und im Erwachsenenalter nur einen Teil der Patienten betrifft.

Es wurde deshalb in den letzten Jahren die Bezeichnung juvenile Spondarthritis (auch Spondylarthritis oder Spondylarthropathie) für diese Form der rheumatischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter vorgeschlagen (3,26,41,48). Damit soll zum Ausdruck gebracht werden, daß die periphere Arthritis im Vordergrund des Krankheitsbildes steht, die Gefahr des Wirbelsäulenbefalls jedoch gegeben ist.

Die Diagnose wird mit dem röntgenologischen Nachweis einer Sakroiliitis gesichert. Der Verdacht auf eine juvenile Spondarthritis besteht, wenn einige Kriterien wie asymmetrische Arthritis der unteren Extremitäten, Enthesopathie oder Nachweis von HLA-B27 erfüllt sind. Die einzelnen Symptome werden in der Literatur unterschiedlich bewertet. Einheitliche Kriterien bestehen noch nicht.

In der Praxis kann die juvenile Spondarthritis im Anfangsstadium von anderen chronisch rheumatischen Erkrankungen des Kindesalters nur schwer differenziert werden. Diesen diagnostischen Problemen steht die Forderung nach der Frühdiagnose gegenüber. Denn die frühzeitige und gezielte Behandlung ist für den weiteren Verlauf von wesentlicher Bedeutung.

Es ist das Ziel der vorliegenden Zusammenstellung, durch retrospektive Untersuchungen von Kindern und Jugendlichen mit röntgenologisch gesicherter Sakroiliitis Kriterien für die Diagnose zu erarbeiten. Die Frage lautet also, welche Symptome in der Frühphase erlauben die Verdachtsdiagnose Spondarthritis.

PATIENTEN UND METHODEN

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung an 71 Patienten mit juveniler Spondarthritis, Kindern und Jugendlichen, die im Rahmen einer chronischen Arthritis eine röntgenologisch gesicherte Sakroiliitis entwickelten. Der Beobachtungszeitraum betrug 1-11 Jahre, durchschnittlich 4,6 Jahre.

Anamnese

1. Familienanamnese

Hierbei wurden nur entzündlich rheumatische Erkrankungen berücksichtigt. Besonders interessierte die Frage einer nachgewiesenen Spondylitis ankylosans bzw. Symptome wie nächtliche Kreuzschmerzen, Beschwerden in der Halswirbelsäule, Fersenschmerzen oder Iridozyklitis, welche auf eine leichte Form der Erkrankung hinweisen konnten.

2. Eigenanamnese

Erfaßt wurden Alter bei Erkrankungsbeginn und eventuell vorausgegangene Traumata oder auslösende Infektionen.

Klinische Befunde

3. Gelenkbefall

Es interessierte zunächst das Gelenkmuster der Arthritis in den ersten 6 Krankheitsmonaten. Des weiteren wurde der Verlauf der Arthritis nach dem 6. Monat ausgewertet. Dabei wurden alle später erkrankten Gelenke zusammengefaßt.

4. Enthesopathie

Untersucht wurden erstes Auftreten, Lokalisation und zeitlicher Zusammenhang mit der Arthritis.

5. Beschwerden an der Halswirbelsäule (HWS)
Symptomatik und zeitliches Auftreten insbesondere im Vergleich mit den ersten Gelenksymptomen.
6. Beschwerden am Stammskelett
Ruhe- und Bewegungsschmerzen im Wirbelsäulen- und Iliosakralbereich sowie ischialgiforme Beschwerden wurden zusammengefaßt betrachtet. Neben der Beschreibung der Symptomatik wurde der zeitliche Zusammenhang im Vergleich zu den ersten Gelenkmanifestationen untersucht.
7. Iridozyklitis
Zeitliches Auftreten der Uveitis anterior, Anzahl der Schübe und Art der Augenbefunde wurden ausgewertet. Außerdem wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Gelenkserkrankung und dem ersten Iridozyklitisschub berücksichtigt.

Röntgenologische Befunde

8. Veränderungen der peripheren Gelenke

Die röntgenologischen Gelenkveränderungen wurden modifiziert nach Steinbrocker in 4 Stadien eingeteilt (27,63,64)

Stadium I: Keine röntgenologischen Veränderungen, Gelenkkonturen normal.

Stadium II: Osteoporose, leichte Verschmälerung des Gelenkspalts, leichte Aufrauhung der Gelenkflächen, kleine zystische Aufhellungen. Eventuelle Verbreiterung der Epiphyse infolge entzündlichen Wachstumsreizes

Stadium III: Deutliche Osteoporose, stark fortgeschrittene Knorpel- und Knochendestruktionen, Deformierungen, Subluxationen und Deviationen

Stadium IV. Ossäre Ankylosen, sonst wie Stadium III

9. Veränderungen am Calcaneus

Bei Patienten mit Fersenschmerzen wurden Röntgenbefunde am Calcaneus erfaßt.

10. Veränderungen an der HWS

Röntgenaufnahmen lagen von allen Patienten mit klinischem Befall der HWS vor.

11. Kriterien für die Beurteilung der Sakroiliitis

Entsprechend der Auswahlkriterien wiesen alle Patienten entzündliche Veränderungen an den Iliosakralgelenken (ISG) auf:

Die Sakroiliitis wurde in Anlehnung an die New York Kriterien für die Diagnosestellung der Spondylitis ankylosans in 4 Schweregrade eingeteilt (6).

1) Verdächtige Veränderungen (können für die vorliegende Untersuchung vernachlässigt werden, da nur

Patienten mit eindeutigen Iliosakralbefunden in die Studie aufgenommen wurden).

2) Leicht abnorme Veränderungen

Bei normalen Gelenkspaltverhältnissen gehören hierzu begrenzte Bezirke mit Erosionen oder Sklerosierung.

3) Deutliche Veränderungen

Mäßige oder fortgeschrittene Sakroiliitis mit einem oder mehreren der folgenden Befunde:
Gelenkspalterweiterung oder -versmälnerung,
Erosionen, Sklerosierung, partielle Ankylose.

4) Schwere Veränderungen

Entsprechen einem vollständigen knöchernen Durchbau.

Laborbefunde

12. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Als Parameter für die humorale Entzündungsaktivität wurde die Mikro-BSG im Krankheitsverlauf festgehalten. Sie wurde in 4 Stadien eingeteilt:

- a) Normalwerte < 15 mm/h
- b) Mäßig erhöht 15-29 mm/h
- c) Deutlich erhöht 30-45 mm/h
- d) Stark erhöht > 45 mm/h

13. HLA-B27

Die Bestimmung des Histokompatibilitätsantigens B27 erfolgte mit dem Histognost-B27 *. Bei diesem Test wird das HLA-B27 auf Lymphozyten mit Hilfe der Mikrozytotoxizitätsreaktionen nach Terasaki und NIH bestimmt (36,42,65)

15. Immunglobuline

Sie wurden quantitativ bestimmt durch Immundiffusionen mit Partigen^R - Immundiffusionsplatten ** (4,20).

* s. Anleitung zum Histognost-B27, Behringwerke AG, Marburg

** s. Anleitung zu Partigen^R - Immundiffusionsplatten, Behringwerke AG, Frankfurt 1974

ERGEBNISSE

1. Erkrankungsalter

Unser jüngster Patient war bei Auftreten der ersten Gelenkbeschwerden 4 Jahre alt. Ein Junge erkrankte mit 5 Jahren. Alle übrigen Patienten waren bei Erkrankungsbeginn im schulpflichtigen Alter (Abb. 1). Wie aus der Abbildung ersichtlich stieg die Anzahl der Patienten bis zum Erkrankungsalter von 10 Jahren zunächst kontinuierlich an. Ein leichter Abfall der Kurve zeigt sich bei den 11-13-jährigen. Der anschließend steil abfallende Kurvenverlauf erklärt sich daraus, daß Patienten im Jugendalter häufig schon einem Erwachsenenrheumatologen vorgestellt und nicht mehr in die Kinderklinik überwiesen werden.

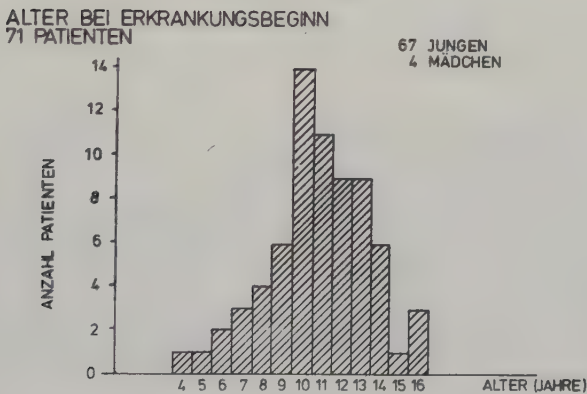


Abb. 1: Alter bei Erkrankungsbeginn

2. Geschlechtsverteilung

Erwartungsgemäß überwog bei den untersuchten Patienten das männliche Geschlecht: 67 Jungen standen nur 4 Mädchen gegenüber.

Anamnese

3. Familienanamnese

Bei 34 unserer Patienten wurden in der Familienanamnese über Wirbelsäulen- und Gelenkbeschwerden bei Verwandten 1. oder 2. Grades berichtet. Die geschilderten Symptome aus der Verwandtschaft von 23 Patienten konnten mit einer Spondylitis ankylosans in Zusammenhang gebracht werden. Dabei wurde eingeteilt in:

1. Hinweiszeichen (isolierte Kreuz- oder Fersenschmerzen, Arthritiden, Iritiden)
2. Eine multifaktorielle Symptomatik, die die Erkrankung wahrscheinlich macht. Röntgenbefunde zur Diagnose-sicherung lagen jedoch nicht vor.
3. Gesicherte Spondylitis ankylosans mit typischen Röntgenveränderungen.

Eine ankylosierende Spondylitis fand sich in der Familienanamnese bei 7 Kindern (Tab. 1). Dabei war in drei Fällen der Vater manifest erkrankt, bei einem Jungen zusätzlich noch der Bruder des Vaters. Bei 2 Kindern - einem Jungen und einem Mädchen - waren die Mütter Träger der Erkrankung. Ferner wurde die Diagnose einmal beim Großvater väterlicherseits und einmal bei einem Großonkel mütterlicherseits gestellt.

Von 5 Vätern wurden Symptome berichtet, welche eine Spondylitis ankylosans wahrscheinlich machten, ohne daß uns gesicherte Befunde vorlagen. Lediglich Hinweissymptome für die Erkrankung fanden wir in der Familienanamnese von 11 Patienten. Sie traten in 4 Fällen nur bei den Vätern

der Patienten auf, in einem Fall bei Vater und Großvater, einmal bei Mutter und Großmutter, einmal beim Vater und 2 älteren Brüdern, einmal bei beiden Elternteilen, einmal nur bei der Mutter und in einem Fall beim Bruder des Vaters.

Spondylitis ankylosans	gesichert	wahr- scheinl.	Hinweis- zeichen
Vater	3	5	8
Mutter	2	-	3
Andere Ver- wandte	3	-	7
Erkrankte Fami- lienangehörige insgesamt	8	5	18
Zahl der Patien- ten mit positiver Familienanamnese	7	5	11

Tab. 1: Positive Familienanamnese
23 Patienten

4. Eigenanamnese

Die Erkrankung begann bei den meisten Patienten akut ohne Vorerkrankungen. Allgemeinsymptome oder Trauma. 16 Patienten schilderten infektiöse Erkrankungen im Zusammenhang mit dem Krankheitsbeginn. Bei 4 Patienten war ein Trauma an dem erstbefallenen Gelenk vorausgegangen. 8 Patienten klagten Monate bis Jahre vor akutem Krankheitsbeginn über flüchtige Gelenk- und Wirbelsäulenbeschwerden, ohne daß Zeichen einer Arthritis bestanden (Tab. 2).

	Beginn nach Trauma	Beginn nach infektiöser Erkrankung	vorausgehende flüchtige Ge- lenk- und Wirbel- säulenbeschwerden
Anzahl Patienten	4	16	8

Tab. 2: Besonderheiten in der Anamnese
28 Patienten

Klinische Befunde

5. Gelenkbefall

a) Anzahl der befallenen Gelenke (Tab. 3)

Während der ersten 6 Krankheitsmonate lag bei 51 Patienten eine Oligoarthritis vor mit Befall von maximal 4 Gelenken. Dabei handelte es sich bei 14 Kindern um eine Monarthritis.

20 Patienten hatten schon in den ersten Monaten eine Polyarthritis mit Befall von über 4 Gelenken, selten jedoch mehr als 6. Nur 5 Patienten wiesen schon in der Anfangsphase entzündliche Veränderungen an 7-10 Gelenken auf, 1 Patient hatte initial sogar 17 erkrankte Gelenke.

Beim Krankheitsverlauf nach 6 Monaten, wobei alle im Beobachtungszeitraum befallenen Gelenke zusammengefaßt wurden, blieb kein Patient monarthritisch. Alle Kinder hatten später zumindest zeitweise Beschwerden in 2 oder mehr Gelenken. Ein oligoarthritischer Verlauf zeichnete sich bei 26 Patienten ab. 12 bzw. 15 Patienten hatten 5-6 bzw. 7-10 erkrankte Gelenke und bei 18 Patienten waren über 10 Gelenke befallen.

	ANZAHL BEFALLENER GELENKE	ANZAHL PATIENTEN	
		0-6 MONATE	>6 MONATE
MONARTHRTIS	1	14	
OLIGOARTHRTIS	2 - 4	37	26
POLYARTHRTIS	5 - 6	14	12
	7 - 10	5	15
	≥ 11	1	18

Tab. 3: Anzahl befallener Gelenke

b) Gelenkmuster (Abb. 2 und 3)

Sowohl zu Beginn als auch im weiteren Verlauf waren die Knie- und Sprunggelenke am häufigsten beteiligt, nur wenig seltener auch die Hüftgelenke. Die großen Gelenke der oberen Extremitäten sowie die kleinen Gelenke traten bei längerem Krankheitsverlauf zunehmend häufiger hinzu, blieben jedoch zahlenmäßig hinter den großen Gelenken der unteren Extremitäten zurück.

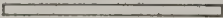
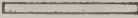
		ANZAHL PATIENTEN	%
GROSSE GELENKE UNTERE EXTREMITÄTEN		65	92
KNIE		42	59
SPRUNGGELENK		38	54
HÜFTE		26	37
GROSSE GELENKE OBERE EXTREMITÄTEN		18	25
HANDGELENK		13	18
ELLBOGEN		9	13
SCHULTER		2	3
ZEHEN		17	24
FINGER		13	18

Abb. 2: Gelenkmuster. Erkrankungsbeginn bis 6 Monate

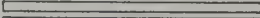
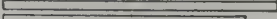
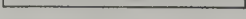
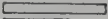
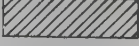
		ANZAHL PATIENTEN	%
GROSSE GELENKE UNTERE EXTREMITÄTEN		69	97
KNIE		50	70
SPRUNGGELENK		53	75
HÜFTE		47	66
GROSSE GELENKE OBERE EXTREMITÄTEN		39	55
HANDGELENK		26	37
ELLBOGEN		20	28
SCHULTER		13	18
ZEHEN		26	37
FINGER		23	32

Abb. 3: Gelenkmuster. Mehr als 6 Monate

6. Enthesopathie

Von unseren 71 Patienten klagten 41 (58%) im Verlauf der Erkrankung über Fersenschmerzen. Der zeitliche Abstand zum ersten Auftreten von Gelenksymptomen schwankte erheblich. Bei 4 Patienten waren Fersenschmerzen die ersten Krankheitssymptome und gingen den Gelenkbeschwerden wenige Monate bis 3 Jahre voraus. Meist entwickelten sie sich jedoch erst im Krankheitsverlauf. Bei 9 Kindern traten sie innerhalb der ersten 6 Krankheitsmonate auf. Der größte Abstand zu den ersten Gelenksymptomen betrug 10 Jahre. Der Mittelwert liegt bei 2 Jahren. Bei 19 Patienten traten die Beschwerden an beiden Fersen auf, bei 14 Patienten wurden sie nur einseitig beobachtet. Bei den übrigen 8 Patienten fanden sich keine Angaben bezüglich der Lokalisation.

3 der Kinder mit Fersenschmerzen klagten außerdem über Schmerzen an den Sehnenansätzen der Tuberositas tibiae, wobei diese Enthesopathie jeweils beidseits auftrat.

7. HWS-Beschwerden

Bei 9 unserer Patienten war die HWS zeitweise befallen. Bei einer Patientin waren Nacken- und Kreuzschmerzen die ersten Krankheitssymptome, bevor 2 Jahre später eine Beteiligung der peripheren Gelenke hinzukam.

6 Patienten hatten die HWS-Beschwerden gleichzeitig mit oder höchstens 3 Monate nach Befall der ersten Gelenke. Bei einem Patienten traten die HWS-Beschwerden erst 1 Jahr nach Krankheitsbeginn auf.

Bei einem Jungen begann die Erkrankung mit Kreuzschmerzen, zu denen nach etwa 3 Jahren auch Nackenschmerzen hinzutraten. Gelenkbeschwerden an beiden Hüften wurden erstmals 1 Jahr nach Beginn der HWS-Beteiligung beobachtet.

8. Beschwerden am Stammskelett

Im Verlauf der Erkrankung klagten 33 der 71 Patienten (46,5%) über Beschwerden im Rücken - meist im LWS-Bereich oder in der Iliosakralregion.

Bei 2 Patienten waren Kreuzschmerzen das erste Krankheitssymptom und gingen den peripheren Gelenkbeschwerden um 2 bzw. 4 Jahre voraus. Diese beiden Kinder hatten außerdem HWS-Beschwerden vor Befall der peripheren Gelenke.

7 Patienten klagten mit Auftreten der ersten Gelenkbefunde auch erstmals über Kreuz- oder ISG-Schmerzen. Bei den anderen 24 Kindern traten die Beschwerden am Stammskelett erst im Verlauf der Erkrankung hinzu (Tab. 4). Der zeitliche Abstand zu den ersten Gelenkbefunden schwankt zwischen wenigen Wochen und 10 Jahren; im Durchschnitt 2,8 Jahre.

	ISG- und Kreuzschmerzen		
	vorher	gleichzeitig	nachher
Anzahl Patienten	2	7	24

Tab. 4: Auftreten von ISG- und Kreuzschmerzen in zeitlichem Bezug zum Gelenkbefall.

33 Patienten

Die Schmerzen beschränkten sich bei 4 Patienten auf die ISG-Region, bei 14 Patienten traten nur LWS-Schmerzen auf. Die übrigen 15 gaben sowohl ISG- als auch Kreuzschmerzen an (Tab. 5).

	Nur ISG-schmerzen	Nur Kreuzschmerzen	ISG- und Kreuzschmerzen
Anzahl Patienten	4	14	15

Tab. 5: Lokalisation der Stammskelettsymptomatik nach klinischem Bild.
33 Patienten

9. Iridozyklitis

Bei 10 Patienten (14%) beobachteten wir eine Iridozyklitis. Defektheilungen traten dabei nicht auf. Die Uveitis heilte jeweils unter lokaler Therapie nach wenigen Wochen ab.

In 2 Fällen ging der erste Iridozyklitisschub den anderen Krankheitssymptomen um einige Wochen voraus. Bei den übrigen Patienten bestand ein zeitlicher Abstand von 2 Monaten bis 8 Jahren zum Krankheitsbeginn, im Durchschnitt 2,5 Jahre (Tab. 6).

Irido-zyklitis	vorher 1-4 Wochen	nachher		
		2 Monate	1-3 Jahre	8 Jahre
Anzahl Patienten	2	1	6	1

Tab. 6: Auftreten der Iridozyklitis in zeitlichem Bezug zum Gelenkbefall.
10 Patienten

Die Iridozyklitis trat immer einseitig auf und ging meist mit Rötung und Schmerzen einher.

Bei 5 Patienten wurde im Beobachtungszeitraum nur einmal eine Iridozyklitis registriert. Bei 2 Patienten traten jeweils im Abstand von 5 Jahren 2 Schübe auf. 2 Patienten hatten innerhalb 1 bzw. 3 Jahren 3 mal positive Augenbefunde und bei einem Patienten wurden in 6 Jahren 5 Iridozyklitisschübe am rechten Auge registriert (Tab. 7).

Zahl der Schübe	1	2	3	5
Anzahl Patienten	5	2	2	1

Tab. 7: Zahl der Iridozyklitisschübe.
10 Patienten

Röntgenologische Befunde

10. Veränderungen an den peripheren Gelenken (Tab. 8)

Die Röntgenveränderungen waren bei den meisten Patienten relativ geringfügig ausgeprägt. 44 Kinder hatten keinerlei pathologische Röntgenbefunde, trotz zum Teil langjähriger Krankheitsdauer.

Bei 20 Patienten traten im Verlauf der Erkrankung Röntgenveränderungen entsprechend einem Steinbrocker Stadium II auf. Schwere Veränderungen (Steinbrocker Stadien III und IV) traten bei 7 Patienten auf. Dabei fanden sich destruierende und teilweise ankylosierende Befunde hauptsächlich im Bereich der Hände und Füße

Steinbrocker Stadium	I	II	III	IV
Anzahl Patienten	44	20	5	2

Tab. 8: Röntgenologische Befunde an den peripheren Gelenken

Der Zeitabschnitt zwischen klinischem Befall des Gelenkes und schweren Röntgenveränderungen schwankte zwischen wenigen Monaten und 9 Jahren.

Bei einem Patienten waren an der Hand schon kurz nach klinischem Befall Veränderungen nach Steinbrocker III vorhanden.

Ein Patient hatte nach einem Jahr am befallenen Zehengelenk Befunde des Stadiums III.

Bei 3 Patienten dauerte es 2 Jahre bis sich an den Händen bzw. Füßen Veränderungen nach Steinbrocker III entwickelten, wobei ein Patient neben einem Befund III an den Füßen im gleichen Zeitabschnitt an der Hand bereits Steinbrocker IV aufwies.

Ebenfalls Steinbrocker IV im Bereich der Hände trat bei einem Patienten 5 Jahre nach klinischem Gelenkbefall auf.

Ein Patient hatte nach 9-jähriger Krankheitsdauer nicht nur an den Füßen, sondern auch an den Hüften Veränderungen entsprechend Steinbrocker Stadium III.

11. Veränderungen am Calcaneus

Sie fanden sich bei 12 Patienten (Tab. 9) und waren immer mit Schmerzen an der entsprechenden Stelle verbunden.

2 Patienten hatten allein einen entzündlichen Fersensporen, 7 eine Druckusur, bedingt durch eine Bursitis subachillea. Bei 3 Kindern fanden sich sowohl Fersensporen als auch Druckusur.

	Druckusur	Fersensporen	Druckusur und Fersensporen
Anzahl Patienten	7	2	3

Tab. 9: Röntgenologische Veränderungen am Calcaneus.
12 Patienten

12. Veränderungen an der HWS

Nur ein Junge hatte röntgenologische Veränderungen an der HWS in Form von Blockwirbelbildung zwischen C2 und C4. Die anderen Patienten zeigten keine pathologischen Befunde, insbesondere fanden wir keinen Anhalt für eine atlanto-axiale Dislokation.

13. Sakroiliitis

Die Sakroiliitis wurde nach den New York Kriterien beurteilt (6).

Ein geringer einseitiger Befund (Stadium 2/0) fand sich bei 13 Patienten auf der während der Beobachtungszeit zuletzt angefertigten Röntgenaufnahme. 19 Patienten hatten einen deutlichen, einseitigen Befund (Stadium 3/0). Bei allen anderen Patienten fanden wir im Verlauf der Erkrankung eine bilaterale Sakroiliitis. Dabei zeigten 7 Patienten geringe Veränderungen (Stadium 2/2) bei 6 Patienten war eine Seite schon deutlich befallen (Stadium 2/3). 24 Patienten hatten beidseits eine deutliche Sakroiliitis (Stadium 3/3) und bei jeweils 1 Patienten sahen wir schwere Veränderungen entsprechend Stadium 3/4 bzw. 4/4 (Tabelle 10). Die beidseitige vollständige Ankylose war bei letzterem Patienten 9 Jahre nach Krankheitsbeginn und 2 Jahre nach Beobachtung der ersten sicheren ISG-Veränderungen eingetreten.

SI-Stadien	2/0	3/0	2/2	3/2	3/3	4/3	4/4
Anzahl Patienten	13	19	7	6	24	1	1

Tab. 10: Stadieneinteilung der Sakroiliitis (SI).

Nach New York Kriterien (6)

Der zeitliche Abstand zwischen Krankheitsbeginn und dem ersten röntgenologischen Sakroiliitisbefund schwankte zwischen einem Monat und 9 Jahren und betrug im Durchschnitt 3 Jahre (Abb. 4)

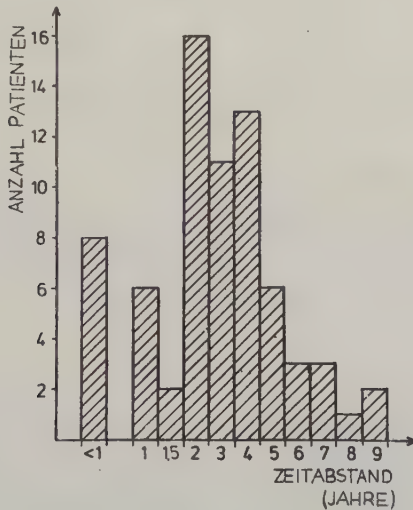


Abb. 4: Zeitlicher Abstand zwischen Krankheitsbeginn und Sakroiliitis

Bei 6 Patienten mit doppelseitiger Sakroiliitis betrug der Abstand zwischen Befall der ersten Seite und Auftreten einer bilateralen Sakroiliitis 1 Jahr, bei 5 Patienten lagen 2 Jahre dazwischen und bei einem Patienten 3 Jahre.

Bei 27 Patienten war bereits der erste ISG-Befund doppelseitig, wobei sich bei 4 Patienten ein Unterschied im Schweregrad zwischen beiden ISG zeigte (Stadium 3/2), (Tab. 11).

	Erster SI-Befund bereits bilateral	Abstand zwischen uni- und bilateralem Befund		
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Anzahl Patienten	27	6	5	1

Tab. 11: Bilaterale Sakroiliitis (SI).

39 Patienten

Eine nur einseitige Sakroiliitis fanden wir im Beobachtungszeitraum bei 32 Patienten (Tab. 12). 15 von ihnen wurden nach der Manifestation der Sakroiliitis nur noch über einen Zeitraum von weniger als einem Jahr beobachtet.

Bei 14 Patienten hatten wir nach einem Jahr den letzten Röntgenbefund, bei einem Patienten nach 2 Jahren und 3 Patienten wurden noch über 3 Jahre beobachtet, ohne daß in diesem Zeitraum das zweite ISG mitbefallen wurde.

Beobachtungszeit	< 1 Jahr	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Anzahl/Patienten	15	14	1	2

Tab. 12: Beobachtungszeit bei unilateraler Sakroiliitis

32 Patienten

Laborbefunde

14. BSG

Berücksichtigt wurde in der Auswertung nur der jeweils höchste und niedrigste BSG-Wert im Krankheitsverlauf. 14 Patienten erreichten den höchsten Wert in den ersten Krankheitsmonaten.

Bei 7 Patienten (10%) wurde keine humorale Aktivität beobachtet. Die BSG lag immer unter 15 mm/h.

Eine mäßig erhöhte Senkung (15-29 mm/h) wiesen 16 Patienten auf (22,5%). Die BSG war deutlich erhöht (30-45 mm/h) bei 18 Patienten (25%) und 30 Patienten (42,5%) hatten als höchste humorale Aktivität stark erhöhte BSG-Werte von > 45 mm/h (Tab. 13)

B S G (mm/h)	< 15	15 - 29	30 - 45	> 45
Anzahl Patienten	7	16	18	30

Tab. 13: Höchster BSG-Wert im Krankheitsverlauf

Wenn man den jeweils niedrigsten BSG-Wert berücksichtigt, so hatten 57 Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Krankheit einen Wert von < 15 mm und somit kaum humorale Aktivität. Bei 10 Patienten wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg eine erhöhte BSG zwischen 15 und 29 mm/h gefunden und 4 Patienten hatten als niedrigsten Wert eine BSG zwischen 30 und 45 (Tab. 14).

B S G (mm/h)	< 15	15 - 29	30 - 45	> 45
Anzahl Patienten	57	10	4	-

Tab. 14: Niedrigster BSG-Wert im Krankheitsverlauf

15. HLA-B27

Bei 67 Patienten konnte das Histokompatibilitäts-antigen B 27 nachgewiesen werden. Ein Mädchen und 3 Jungen waren HLA-B27 negativ (Tab. 15).

HLA-B 27	Positiv		Negativ	
	♂	♀	♂	♀
	64	3	3	1
gesamt	67		4	

Tab. 15: HLA-B27

16. Immunglobulin A (IgA) und Aktivität

In Anlehnung an eine Studie von Cowling et al (15) untersuchten wir den Zusammenhang zwischen humoraler Aktivität und IgA-Konzentration bei unseren Patienten. Die Autoren fanden bei erwachsenen Patienten mit Spondylitis ankylosans eine Erhöhung der IgA-Konzentration in den aktiven Krankheitsphasen.

Wir konnten diese Ergebnisse bei unseren jugendlichen Patienten bestätigen.

Als Aktivitätskriterium wurde die BSG in der 1. Stunde gewählt, wobei der Wert 15 als Grenze galt. War zum Zeitpunkt der IgA-Bestimmung die BSG ≥ 15 mm/h wurden diese Werte der aktiven Krankheitsphase zugerechnet und mit den IgA-Werten bei BSG < 15 verglichen.

Da wir routinemäßig die IgA-Konzentration bei jedem Aufenthalt in unserer Klinik bestimmen, hatten wir von den meisten Patienten mehrere Werte - entsprechend der Anzahl der stationären Aufenthalte.

Bei einer BSG < 15 lag der zugehörige durchschnittliche IgA-Wert bei 182 mg/100 ml.

War die BSG erhöht auf ≥ 15 stieg der durchschnittliche IgA-Wert auf 281 mg/100 ml an (Tab. 16).

B S G (mm/h)	< 15	≥ 15
I g A (mg/100 ml)	182	281

Tab. 16: Humorale Aktivität und IgA-Konzentration.

17. Verlaufsbeobachtung

Die 71 Patienten wurden über einen Zeitraum von 1 bis 11 Jahren beobachtet, durchschnittlich 4,6 Jahre. Es zeichneten sich 4 verschiedene Verlaufsrichtungen ab (Tab. 17):

1. Die Krankheit kam zum Stillstand und war noch am Ende der Beobachtungszeit klinisch und humoral inaktiv.
2. Die Krankheit besserte sich deutlich, kam jedoch nicht vollständig oder anhaltend zur Ruhe.
3. Eine Besserung trat nicht ein. Die Krankheitsaktivität blieb im Verlauf nahezu unverändert.
4. Es zeigte sich ein schubweiser Verlauf mit Wechsel zwischen aktiven Krankheitsphasen und Remission.

	Anzahl Patienten	%
Inaktiv geworden	12	17
Gebessert	31	44
Unverändert	25	35
Verlauf in Schüben	3	4

Tab. 17: Krankheitsverlauf

Die Erkrankung kam bei 12 Patienten nach 1-5 Jahren (durchschnittlich 2,5 Jahre) zum Stillstand. Sie wurden durchschnittlich 4,5 Jahre (2-7 Jahre) beobachtet, so daß im Mittel 2 Jahre dieser inaktiven Phase verfolgt wurden (Tab. 18).

	Durchschnitt (Jahre)	Streubreite (Jahre)
Dauer der aktiven Phase	2,5	1 - 5
(Bisherige) Remissions- dauer	2	1 - 6
Beobachtungs- zeit	4,5	2 - 7

Tab. 18: Dauer von aktiver Krankheit und Remission.

12 Patienten, deren Erkrankung zum Stillstand kam

Gebessert hat sich die Erkrankung bei 31 Patienten (44%) während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 4,5 Jahren (1-10 Jahre). Sie hatten jedoch alle bis zuletzt klinische und/oder humorale Aktivitätszeichen.

Bei 25 Patienten (35%) zeigte sich keine Änderung der Krankheitsaktivität während der Verlaufsbeobachtung über durchschnittlich 4 Jahre (1-11 Jahre).

Bei diesen Patienten wurde unterschieden zwischen niedriger, mittlerer und hoher Krankheitsaktivität (Tab. 19). Erstere hatten wenig Gelenkschwellung oder -schmerzen und keine oder nur leicht erhöhte humorale Aktivität. Nur bei 2 Patienten fand sich dieser milde Krankheitsverlauf über den Beobachtungszeitraum von 2 und 3 Jahren. 13 Patienten zeigten stets mittelgradige Aktivitätszeichen. Sie hatten mäßige Gelenkschwellungen und -schmerzen und die humorale Aktivität war erhöht mit BSG-Werten um 20-30 mm/h. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 3 Jahre (1-7 Jahre). Ein unerfreulicher Krankheitsverlauf mit anhaltend hoher Aktivität wurde bei 10 Patienten beobachtet. Sie hatten starke und hartnäckige Gelenkschwellungen mit rezidivierenden Ergüssen, ausgeprägte Schmerzen und Morgensteifigkeit und die BSG war meist auf > 50 mm/h erhöht. Diese Patienten wurden durchschnittlich 5,7 Jahre (1-11 Jahre) beobachtet.

	Anzahl Patienten	Beobachtungszeit (Jahre)	
		Durchschnitt	Streubreite
Niedrige Aktivität	2	2,5	2 - 3
Mittlere Aktivität	13	3	1 - 7
Hohe Aktivität	10	5,7	1 - 11
Gesamt	25	4	1 - 11

Tab. 19: Aktivitätsgrad.

25 Patienten mit unverändertem Krankheitsverlauf

Bei 3 Patienten, die über 8 und 10 Jahre verfolgt wurden, verlief die Krankheit in Schüben mit längeren beschwerdefreien Intervallen. Alle Patienten hatten mindestens 4 hochaktive Schübe.

DISKUSSION

Eine ankylosierende Spondylitis kann bereits im Kindesalter beginnen. Sie verbirgt sich hinter einer peripheren Arthritis der unteren Extremitäten, zu der weitere Symptome wie Fersen-, Kreuzschmerzen oder Iridozyklitis hinzukommen können. Retrospektive Untersuchungen haben ergeben, daß bei etwa 6-10% der Erwachsenen die ersten Krankheitssymptome bereits vor dem 16. Lebensjahr auftraten (18,21,43,56,71). Es gibt keine genauen Angaben wie viele Kinder, die mit den charakteristischen Symptomen erkranken, im Erwachsenenalter tatsächlich eine Spondylitis ankylosans entwickeln. Schätzungen liegen bei 10-15%. (25).

Im Kindes- und Jugendalter können die Kriterien, welche für die Spondylitis ankylosans des Erwachsenen gelten, nur bedingt angewandt werden (Tab. 20 und 21).

-
1. Rückenschmerzen nach längerer Ruhelage,
tiefer Kreuzschmerz nach längerer Ruhelage,
weckender Nachtschmerz.
 2. Behinderte Entfaltung der LWS, typische Fixierung.
 3. Eingeschränkte Atembreite (unter 2,5 cm),
von der Atmung abhängiger Thoraxschmerz,
oberer Sternal-"Gelenk"-Schmerz.
 4. Extremitätenarthritis
 5. Humorale Entzündungszeichen
 6. Iritis (Iridozyklitis)
 7. Fersenschmerz
 8. Röntgen: Iliosakralarthritis
Syndesmophyten
Wirbelkörperumbau
Bandverknöcherungen
-

Tab. 20: Hauptkriterien der Spondylitis ankylopoetica.
Nach Schilling (56)

Kriterien der ankylosierenden Spondylitis

1. Bewegungseinschränkung der Lendenwirbelsäule in allen 3 Ebenen.
2. Anamnestisch oder gegenwärtig Schmerzen im dorsolumbalen Übergang oder in der Lendenwirbelsäule.
3. Einschränkung der Atembreite auf 2,5 cm oder weniger.
4. Röntgenologische Sakroiliitis (Stadieneinteilung 0-4).

Anwendung der Kriterien:

Gesicherte ankylosierende Spondylitis

1. Bilaterale Sakroiliitis Stadium 3-4 und mindestens ein klinisches Kriterium
2. Unilaterale Sakroiliitis Stadium 3-4 oder bilateral Stadium 2 mit dem klinischen Kriterium 1 oder den beiden Kriterien 2 und 3.

Wahrscheinliche ankylosierende Spondylitis

Bilaterale Sakroiliitis Stadium 3-4 ohne klinische Kriterien.

Tab. 21: New York Kriterien für die Diagnose der ankylosierenden Spondylitis (6)

Die typischen Veränderungen an der Wirbelsäule wie Syndesmophyten und Bandverknöcherungen sind erst nach dem 20. Lebensjahr zu erwarten (57). Auch der klinische Befall der Wirbelsäule mit Schmerzen und Einschränkung der Beweglichkeit tritt bei vielen jugendlichen Patienten nur diskret auf, wobei es sich oft um ein Spätsymptom handelt.

Zu Beginn der Erkrankung steht beim Kind eine periphere Arthritis im Vordergrund. Sie beginnt vorwiegend asymmetrisch und ist vor allem an den unteren Extremitäten lokalisiert. In diesem Stadium ist das Krankheitsbild von der juvenilen chronischen Arthritis kaum zu differenzieren. Die Patienten werden in die Subgruppe der Oligoarthritis vom Sakroiliitis-Typ eingeordnet. Wenn weitere Symptome wie Kreuzschmerzen, Fersenschmerzen oder andere Enthesopathien hinzukommen, ist man bestrebt, das Krankheitsbild von der juvenilen chronischen Arthritis abzutrennen.

A. Symptome und Verlauf der juvenilen Spondarthritis - Vergleich mit der Literatur

Über den Beginn der Erkrankung im Kindesalter wurde bereits um 1950 berichtet (19). Ausführliche Untersuchungen über den Verlauf der juvenilen Form an größeren Patientengruppen folgten ab den 60er Jahren. Im folgenden werden die 7 wichtigsten Publikationen mit den eigenen Ergebnissen verglichen:

1. ELLEFSEN 1967 (18): Retrospektive Untersuchung an 20 erwachsenen Patienten mit Spondylitis ankylosans, deren Erkrankung vor dem 15. Lebensjahr begann.
2. SCHILLING et al 1969 (53): 48 Patienten mit Spondylitis ankylopoetica, ebenfalls retrospektiv untersucht mit Krankheitsbeginn vor dem 16. Lebensjahr.

3. LADD et al. 1971 (29): 15 Patienten mit Beginn vor dem 17. Lebensjahr. Diagnostische Kriterien: a) Schmerzen oder Steifigkeit der LWS, ISG-Schmerzen oder Ischialgien. b) Funktionsbehinderung der Wirbelsäule. c) Röntgenologische Sakroiliitis.
4. SCHALLER 1977 (47): 20 Patienten mit Erkrankungsbeginn bis 16 Jahre. Für die Diagnose wurden bilaterale röntgenologische Sakroiliitis sowie klinische oder radiologische Veränderungen der Wirbelsäule herangezogen.
5. ANSELL 1980 (2): Prospektive Studie an 77 Patienten mit Sakroiliitis. Krankheitsbeginn bis zum 15. Lebensjahr.
6. JACOBS et al. 1982 (26): 58 Patienten mit peripherer Arthritis und positivem HLA-B27. Erkrankungsbeginn vor dem 16. Lebensjahr.
7. ROSENBERG et al. 1982 (43): 39 Patienten mit peripherer Arthropathie und Enthesopathie. Bei Beginn 16 Jahre oder jünger.

Altersverteilung

Die Spondarthritis beginnt überwiegend bei Kindern im Schulalter. Einzelne Patienten in den Untersuchungen von LADD, SCHALLER, ANSELL, JACOBS und ROSENBERG erkrankten jedoch zwischen 3 und 5 Jahren. JACOBS und ROSENBERG fanden sogar einen Krankheitsbeginn vor dem 3. Lebensjahr. In der vorliegenden Zusammenstellung erkrankten 2 Kinder mit 4 bzw. 5 Jahren. Alle anderen waren im schulpflichtigen Alter.

Geschlechtsverteilung

80-90% der untersuchten Patienten waren Jungen (Tab. 22). Die Dominanz des männlichen Geschlechts stimmt mit der übrigen Literatur überein (5,9,41,56,66). In den letzten Jahren wird die Krankheit zunehmend häufiger auch bei Frauen und Mädchen beschrieben, wahrscheinlich auf Grund der verbesserten Diagnostik. Beim weiblichen Geschlecht verläuft sie offenbar milder und wird deshalb vor allem im Frühstadium häufiger verkannt (23,56,71).

Autor	♂	♀
ELLEFSEN (18)	17	3
SCHILLING (53)	40	8
LADD (29)	15	2
SCHALLER (47)	18	2
ANSELL (2)	66	11
JACOBS (26)	40	18
ROSENBERG (43)	35	4
HÄFNER	67	4

Tab. 22: Geschlechtsverteilung der juvenilen Spondarthritis

Familienanamnese

Die Spondarthritis zeigt eine deutliche genetische Disposition. Sie tritt in Familien von Patienten mit ankylosierender Spondylitis etwa 20 mal häufiger auf als in der Durchschnittsbevölkerung (5,9,32,34).

In der Studie von ELLEFSEN waren bei 3 der 20 Patienten die Väter an einer Spondylitis ankylosans erkrankt.

ANSELL fand in der Familienanamnese von etwa einem Drittel ihrer 77 Patienten Spondarthritiden.

ROSENBERG berichtet über Spondylitis ankylosans in der Familie von 13% der Patienten sowie verdächtige Symptome bei weiteren 13%. JACOBS fand Hinweiszeichen für Spondarthritiden in bis zu 60% der Familien.

Die eigenen Ergebnisse bestätigen die genetische Disposition. Ein Drittel der Patienten hatte Verwandte ersten oder zweiten Grades, die Symptome einer Spondarthritis aufwiesen.

Periphere Arthritis

a) Gelenkzahl

Beim klinischen Bild der juvenilen Spondarthritis steht die periphere Arthritis im Vordergrund. Sie betrifft in erster Linie die großen Gelenke der unteren Extremitäten in asymmetrischer Anordnung. Zumindest während der ersten Krankheitsmonate überwiegt die Oligoarthritis mit Befall von 1-4 Gelenken. Ein polyarthritischer Beginn ist jedoch möglich.

In der Studie von ANSELL hatten während der ersten 3 Krankheitsmonate von 77 Patienten 36% eine Monarthrit, 45% eine Oligoarthritis und 19% eine Polyarthrit, wobei allerdings selten mehr als 6 oder 7 Gelenke befallen waren.

Bei der Untersuchung von SCHILLING ist der Anteil der Patienten mit Polyarthrititis noch höher: Von 42 Patienten hatten 17 bereits zu Beginn 5 und mehr Gelenke befallen, 10 seiner Patienten hatten initial eine Monarthrititis, 15 eine Oligoarthrititis. Die eigene Studie brachte ähnliche Ergebnisse. Als Initialphase wurde ein Zeitraum von 6 Monaten gewählt. Während dieser Zeit blieb die Erkrankung bei 14 Patienten monartikulär (20%). 37 Patienten (52%) hatten 2-4 Gelenke befallen und bei 20 Patienten (26%) lag zu Beginn eine Polyarthrititis vor, wobei nur 6 Patienten 7 und mehr erkrankte Gelenke aufwiesen (Tab.3).

b) Gelenkmuster

Bei der Lokalisation der Arthritis überwogen die Kniegelenke vor allem zu Krankheitsbeginn.

SCHILLING fand bei 40 Patienten initial 13 mal eine Gonarthrititis und 10 mal eine Coxitis. Bei den 7 Patienten von LADD, die initial eine periphere Arthritis hatten, betrafen die Erstsymptome 4 mal die Kniegelenke, 2 mal die Sprunggelenke und 1 mal den Ellbogen. Im Verlauf entwickelten 14 Patienten eine periphere Arthritis. Bei 13 waren die Kniegelenke befallen, Sprung- und Hüftgelenke bei jeweils 9, Ellbogen bei 3 und Schultern bei 2 Patienten.

ANSELL betrachtete den Krankheitsbeginn der ersten 3 Monate. Bei jeweils 41% der Patienten waren in diesem Zeitraum Knie- und Hüftgelenke befallen, die Sprunggelenke folgten mit 36%. Wesentlich seltener erkrankten initial die Hände und Finger mit je 8% sowie Schultern und Ellbogen (je 4%).

Bei JACOBS hatten zu Beginn von 58 Kindern 27 eine Gonarthrit, 16 einen Befall der Sprunggelenke und 7 eine Coxitis. Die Handgelenke erkrankten bei 13 Patienten, Finger- und Zehengelenke bei 11 und die Ellbogen bei 2.

Vergleichend dazu die eigene Untersuchung: Während der ersten 6 Monaten waren die Kniegelenke bei 59% und die Sprunggelenke bei 54% der Kinder beteiligt. An dritter Stelle folgten die Hüften mit 37%. Die übrigen Gelenke waren ähnlich der anderen Studien seltener befallen: Finger 20%, Hände 18%, Ellbogen 13%, Schultern 3%. (Abb. 2).

Enthesopathie

Ein wichtiges Krankheitssymptom der Spondylarthritis sind Fersenschmerzen. Sie sind Ausdruck einer Tenosynovitis, einer Entzündung im Bereich der Sehnenansätze. Hauptlokalisation sind der Ansatz der Achillessehne dorso-cranial, der Fußsohlenbänder und Fußsohlenmuskeln plantar an den Tubercula des Tuber calcanei (54).

Die Beschwerden treten zunächst meist einseitig auf, häufig kommt aber im weiteren Verlauf die andere Seite hinzu. Der Schmerzcharakter reicht von leichten Beschwerden auf Druck oder Belastung bis zu massivem Spontanschmerz, der dann krankheitsbeherrschend werden kann.

Typische Zeichen des destruierenden und ossifizierenden Prozesses im Röntgenbild sind unregelmäßige Strukturierung und unscharfe Begrenzung sowie die Bildung eines entzündlichen Fersenspornes.

Im Bereich der Achillessehne entzündet sich häufig die cranial vom Ansatz liegende Bursa subachillea. Diese Bursitis führt bei längerem Bestehen zu einer Arrosion des darunterliegenden Knochens, welche röntgenologisch als Usur imponiert (Druckusur bei Bursitis subachillea). Die Häufigkeit von Röntgenveränderungen am Calcaneus schwankt bei Erwachsenen von 2,5 bis 30% (16,54,56,68).

Insertionsenthesopathien entzündlicher Art mit Schmerzen und teilweise röntgenologischen Veränderungen kommen bei der Spondarthritis auch an anderen Stellen des Körpers vor. So findet man häufig Beschwerden an der Tuberositas tibiae (Ansatz des Musculus quadrizeps), am Schulterblatt, im Bereich der Rippen sowie am Beckenkamm.

Die Enthesopathien sind bei einigen Patienten frühes Krankheitssymptom und gehen teilweise der Arthritis voraus. Bei 2 Patienten von SCHILLING begann die Erkrankung mit Fersenschmerzen. 25% der von ANSELL beschriebenen Kinder hatten zu Beginn Fersenschmerzen sowie 19% bei JACOBS. Bei seinen Patienten stieg die Fersenbeteiligung im Krankheitsverlauf auf 50% an.

LADD fand sie bei 5 seiner 15 Patienten, davon bei einem als erstes Symptom.

ROSENBERG wählte in seiner Untersuchung die Enthesopathie als Hauptkriterium. Dementsprechend war sie bei allen Kindern vorhanden. Sie lokalisierte sich bei 20 Patienten am Achillessehnenansatz des Calcaneus, bei 26 an der Plantaraponeurose. Bei 19 Kindern war die Tuberositas tibiae betroffen, bei 4 der Beckenkamm.

Von den eigenen Patienten klagten 41 (58%) im Beobachtungszeitraum über Fersenschmerzen. Sie gingen bei 4 Patienten der Arthritis um wenige Monate bis 3 Jahre voraus. Bei weiteren 9 fanden sie sich innerhalb der ersten 6 Krankheitsmonate. 3 Kinder hatten bilaterale Enthesopathien an der Tuberositas tibiae.

Röntgenveränderungen am Calcaneus fand LADD bei allen 5 Patienten mit Fersenschmerzen. Bei JACOBS hatten von 28 Patienten mit klinischen Zeichen der Enthesopathie nur 3 radiologische Veränderungen. In ROSENBERGS Untersuchung zeigten 12 der 39 Patienten pathologische Befunde am Calcaneus, bei 5 Patienten entwickelten sich Usuren, bei 7 ein Fersensporn.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 12 der 41 Kinder mit Fersenschmerzen Röntgenveränderungen am Calcaneus beobachtet.

Klinische Beteiligung des Stammskeletts

Am Stammskelett manifestiert sich die juvenile Spondylarthritidis anfangs meist in leichter Form. Bei vielen Patienten finden sich keinerlei Schmerzen oder Funktionseinschränkungen.

Nach SCHILLING beginnt die Erkrankung bei etwa 10% der jugendlichen Patienten am Stammskelett. Bei allen anderen steht die periphere Arthritis im Vordergrund. Bei LADD lag die Zahl allerdings deutlich höher. 7 seiner 15 Kinder hatten erste Krankheitssymptome am Stammskelett. SCHALLER faßte Patienten mit initialen Hüft- und/oder Rückenbeschwerden zusammen. 11 ihrer 20 Patienten klagten zu Beginn über Schmerzen in diesem Bereich. Unter den 77 Kindern von ANSELL klagten in den ersten 3 Monaten nur 5 über Rückenschmerzen. Bei 4 dieser Patienten bestand gleichzeitig eine Arthritis, hauptsächlich der Hüften. Im Krankheitsverlauf klagten 66 Patienten über Symptome am Stammskelett. Die Untersuchungen von JACOBS ergaben bei 7 der 58 Kinder zu Beginn Beschwerden im Rücken oder den ISG. Im weiteren Verlauf traten Schmerzen am Stammskelett bei 15 Patienten auf. ROSENBERG fand Beteiligung des Stammskeletts mit Schmerzen und/oder Funktionsbehinderung während des Beobachtungszeitraums bei 17 seiner 39 Patienten.

In der eigenen Untersuchung zeigten 9 Kinder zu Krankheitsbeginn Schmerzen im Bereich von Wirbelsäule oder ISG. Nur bei 2 von ihnen gingen die Rückenschmerzen allen anderen Krankheitssymptomen voraus. Diese beiden Kinder hatten auch einen frühzeitigen HWS-Befall. Im weiteren Verlauf klagten 33 Patienten (46,5%) über Beschwerden im Rücken oder in den ISG.

Sakroiliitis

Der entzündliche Umbau an den ISG kann klinisch stumm verlaufen oder nur geringe Beschwerden verursachen. Bei Krankheitsverdacht ist deshalb eine Röntgenaufnahme der ISG auch bei Fehlen klinischer Symptomatik angezeigt. Die Sakroiliitis ist gekennzeichnet durch einen meist einseitigen Beginn mit Übergang in bilaterale Beteiligung. Die röntgenologischen Veränderungen spielen sich vornehmlich an der iliakalen Seite der ISG ab. Nach SCHILLING sind typische Primärläsionen Scheinerweiterungen des Gelenkspalts, großbogige marginale Resorption, kleinzystoide Resorptionsherde und knöcherne Verdichtungszone (Sklerosierungen). Spätere Stadien zeigen Gelenkspaltverschmälerung, knöcherne Brückenbildung, Synostosierung bis hin zur vollständigen Ankylose (55-57).

Der Zeitraum bis zur Manifestation der Sakroiliitis kann erheblich schwanken. Sie kann gelegentlich der Arthritis vorausgehen. Meist tritt sie jedoch erst einige Jahre nach Krankheitsbeginn in Erscheinung.

LADD gibt für seine Patienten einen Zeitraum von 0-10 Jahren an. Bei der Untersuchung von ANSELL vergingen 1-15 Jahre. Der Durchschnitt lag bei 6,5 Jahren. Ähnliche Ergebnisse fand JACOBS. Bei 10 Patienten mit Sakroiliitis betrug die Manifestationszeit 1-12 Jahre, durchschnittlich 5 Jahre. ROSENBERG fand eine Sakroiliitis bei 11 Patienten 0-72 Monate nach Krankheitsbeginn. Der Mittelwert lag bei 33 Monaten. Bei unseren eigenen Patienten betrug der Abstand zwischen Beginn der Erkrankung und Erstmanifestation einer Sakroiliitis einen Monat bis 9 Jahre, im Durchschnitt 3 Jahre.

Iridozyklitis

Es handelt sich in der Regel um eine akute Iridozyklitis, die in Schüben verläuft. Die Patienten klagen meist über Schmerzen und Lichtscheu. Das Auge ist gerötet. Exsudation von Eiweiß in die vordere Augenkammer kann eine Sehverschlechterung verursachen.

Bei sofortiger Behandlung mit lokaler Atropin- und Steroidgabe ist die Prognose der akuten Iridozyklitis gut. Sie heilt in der Regel in Tagen bis Wochen ab. Allerdings neigt sie zu Rezidiven, die in Abständen von Monaten oder Jahren bis ins Erwachsenenalter hinein auftreten.

Typisch ist die einseitige Lokalisation, wobei von Schub zu Schub wechselnd das linke oder rechte Auge beteiligt sein kann.

Bei unzureichender Behandlung kann es relativ rasch zu einer Verklebung der Iris mit der Linsenkapsel kommen, wobei die Verbindung zunächst nur fibrinös ist. Im weiteren Verlauf bildet sich daraus jedoch eine organisierte hintere Synechie (61). Als Komplikationen sind außerdem Glaskörpertrübung, Kataraktbildung und Sekundärglaukom bekannt (39). Im Kindes- und Jugendalter sind diese schweren Folgen der akuten Iridozyklitis die Ausnahme.

Eine Uveitis anterior wird bei etwa 10-20% der Erwachsenen mit ankylosierender Spondylitis gefunden (8,12,14,56, 71).

Die Häufigkeit bei der juvenilen Form wird in den Untersuchungen von ELLEFSEN, SCHILLING und ANSELL mit über 30% angegeben. LADD fand sie nur bei einem seiner 15 Patienten, SCHALLER bei zwei von 20 und JACOBS bei 4 von 58 Kindern. In der Studie von ROSENBERG hatten 15% der Patienten eine akute Iridozyklitis. Dies entspricht der Häufigkeit von 14% bei der eigenen Untersuchung.

HLA-B27

Die hohe Assoziation der ankylosierenden Spondylitis mit dem genetischen Marker HLA-B27 ist seit 1973 bekannt (11,58). Auch bei anderen Spondarthritisiden ist dieses Histokompatibilitätsantigen in 60-90% vorhanden (8,17, 50,52). In der Normalbevölkerung findet man es dagegen nur in 6-10% (1,11,52,58). Auf Grund der hohen Assoziation der juvenilen Spondarthritis mit HLA-B27 hat JACOBS diesen Faktor als Auswahlkriterium bei seiner Untersuchung herangezogen. Bei ROSENBERG waren 72% der Patienten HLA-B27 positiv. In der vorliegenden Zusammenstellung wurde der Faktor bei 67 von 71 Kindern gefunden.

B. Die juvenile Spondarthritis im Formenkreis der seronegativen Spondarthritisiden - Differenzierung und Literaturvergleich

Der Begriff "seronegative Spondarthritisiden" auch "Spondylarthritisiden" oder "Spondylarthropathien" wurde in den letzten Jahren eingeführt und bezeichnet eine Gruppe von ähnlichen Krankheitsbildern. Es handelt sich um seronegative Arthritisformen, die mit einer Sakroiliitis und bei Erwachsenen auch mit einer spinalen Arthritis assoziiert sind (3,10,13,22,28,38,40,41,48,49,51,69-71).

Im einzelnen gehören dazu: Die Spondylitis ankylosans, das Reiter-Syndrom und andere Formen der reaktiven Arthritis, die Psoriasisarthritis sowie die Arthritisiden bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Sie können alle ein Krankheitsbild entwickeln, das der Spondylitis ankylosans entspricht. SCHILLING trennt die Spondylitis ankylosans von den übrigen Krankheitsbildern und bezeichnet letztere als "atypische" Formen (56,57). Dies deutet darauf hin, daß eine Verwandtschaft zwischen den einzelnen Erkrankungen besteht und die ankylosierende Spondylitis dabei eine zentrale Stellung einnimmt.

Die Beobachtung, daß es zwischen den einzelnen Krankheitsbildern Mischformen, Überlappungen und Übergänge gibt, rechtfertigt die Zusammenfassung unter den Sammelbegriff seronegative Spondarthritiden. Dies bewährt sich besonders, wenn die Erkrankung bereits im Kindes- und Jugendalter beginnt. Denn diese frühen Beginnformen sind in den ersten Jahren oft noch schwerer zu differenzieren. Eine genaue Diagnose wird meist erst im weiteren Verlauf möglich.

Sobald sich eine Psoriasis, Enteritis regionalis oder Colitis ulcerosa manifestiert, sollte man dies in der Diagnose zum Ausdruck bringen und das Krankheitsbild aus dem Sammelbegriff der seronegativen Spondarthritiden herausnehmen.

a) Arthritis bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Bei den Arthritisformen im Rahmen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen fällt die Frühdiagnose leicht, wenn die Darmsymptomatik der Arthritis vorausgeht. Sie kann sich jedoch auch erst Jahre nach der Gelenkserkrankung manifestieren.

Hinsichtlich der Prognose unterscheidet man 2 Arthritisformen (48). Die häufigere Form ist gekennzeichnet durch eine periphere Oligoarthritis, die relativ milde verläuft und normalerweise nicht zu einer Gelenkdestruktion führt. Bei einigen wenigen Kindern wird die Krankheit chronisch progredient und führt schließlich zum Vollbild der Spondylitis ankylosans. Die rheumatische Erkrankung schreitet hierbei auch weiter fort, nachdem die Darmsymptomatik zum Stillstand gekommen ist. Eine Assoziation mit HLA-B27 soll nur bei der zweiten aggressiven Krankheitsform bestehen.

Innerhalb der juvenilen Spondarthritis findet man chronisch entzündliche Darmerkrankungen bei etwa 5% der Patienten. In der Untersuchung von ANSELL entwickelten 4 Patienten eine Enteritis regionalis und 2 eine Colitis ulcerosa, zusammen 8%. Bei JACOBS erkrankte nur eines von 58 Kindern an Morbus Crohn und ROSENBERG fand unter seinen 39 Patienten eine Colitis ulcerosa und eine Enteritis regionalis. Im eigenen Krankengut war ein Junge an Colitis ulcerosa erkrankt.

b) Psoriasisarthritis

Die Psoriasisarthritis tritt im Kindesalter relativ selten auf. Die Diagnose wird dadurch erschwert, daß bei Kindern und Jugendlichen in ca. 50% die Arthritis den typischen Hautmanifestationen um Monate bis Jahre vorausgeht (44). Im Gegensatz dazu ist dies bei Erwachsenen nur in ca. 15% der Fall (37,62).

Familiäre Belastung mit Psoriasis oder auffallende Nagelveränderungen wie Tüpfel, Querrillen, Onycholyse können wichtige Hinweise geben.

Der Achsenskelettbefall bei der Psoriasisarthritis verläuft klinisch eher bland. Kreuzschmerzen und Steifigkeit treten selten auf. Oft erbringen erst routinemäßig angefertigte Röntgenaufnahmen die axiale Beteiligung. Die röntgenologischen Veränderungen sind von der ankylosierenden Spondylitis nicht zu unterscheiden (37). Aus Untersuchungen bei Erwachsenen ist bekannt, daß etwa 30% der Patienten mit Psoriasisarthritis eine Beteiligung der ISG oder Wirbelsäule zeigen (62).

LAMBERT et al. untersuchten 43 Patienten mit Psoriasisarthritis, die vor dem 16. Lebensjahr erkrankt waren. Davon hatten 12 eine Sakroiliitis (30). In einer Untersuchung von SHORE et al. fand sich bei 20 von 60 jugendlichen Patienten mit Psoriasisarthritis eine Sakroiliitis. Nur 4 davon hatten klinische Symptome am Stammskelett (59).

Man findet eine Psoriasis bei etwa 6% der Patienten mit juveniler Spondarthritis (3). ANSELL beschrieb sie bei 5 ihrer 77 Patienten. Unter den 58 Patienten von JACOBS entwickelten 3 eine Psoriasis. In der eigenen Untersuchung zeigte ein Junge psoriatische Hautveränderungen.

c) Reaktive Arthritiden einschließlich Reiter-Syndrom

Als auslösende Infektionen stehen Gastroenteritiden im Vordergrund (24,35,60). Die häufigsten Erreger sind Yersinien, Salmonellen, Campylobacter und Shigellen. Dabei können diese Darminfektionen so blande verlaufen, daß erst im Rahmen der Arthritis durchgeführte Laboruntersuchungen erhöhte Serumantikörper gegen die entsprechenden Erreger zu Tage bringen und damit auf vorangegangene Infektion geschlossen werden kann.

Der Verlauf einer reaktiven Arthritis kann unterschiedliche Ausmaße annehmen. Die häufigste Form ist eine akut beginnende Krankheit, die sich in Wochen bis Monaten, seltener Jahren selbst limitiert, ohne nennenswerte Folgeschäden zu hinterlassen. Bei manchen Patienten beginnt die chronische Arthritis akut im Anschluß an eine Darminfektion. Im weiteren Verlauf kann es zur Sakroiliitis und ankylosierenden Spondylitis kommen (3,10,33,45,67,69).

JACOBS fand bei 3 seiner Patienten mit juveniler Spondarthritis vorausgehende Gastroenteritiden durch Salmonellen bzw. Yersinien. Bei ROSENBERG hatte nur ein Patient eine reaktive Arthritis mit den Symptomen eines Reiter-Syndroms. Bei 4 eigenen Patienten manifestierte sich die Spondarthritis nach einer Gastroenteritis mit Salmonellen bzw. Yersinien

C. Diagnostische Kriterien für die juvenile Spondarthritis

Die juvenile Spondarthritis stellt ein Krankheitsbild mit breit gefächelter Symptomatik dar. Im Anfangsstadium kann sie von anderen Krankheiten mit chronischer Arthritis oft nicht differenziert werden. Ist der Beginn lediglich durch eine periphere Arthritis charakterisiert, wird die Erkrankung zunächst der juvenilen chronischen Arthritis zugeordnet. Erst wenn weitere Symptome hinzukommen, kann der Verdacht auf eine juvenile Spondarthritis ausgesprochen werden.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wurde versucht, eine Unterteilung in Haupt- und Nebenkriterien zu erarbeiten (Tab.23). Die Hauptkriterien sollten überwiegend krankheitsspezifisch sein, während die Nebenkriterien bei entsprechender Symptomatik die Verdachtsdiagnose erhärten können, im Rahmen der zufälligen Verteilung jedoch auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen vorkommen.

Die Überlegungen bauen auf den beiden Vorschlägen von SCHILLING von 1976 und 1982 auf (55,57). Durch die zusätzliche Gliederung in Haupt- und Nebenkriterien wird die Einstufung erleichtert, wobei die Einteilung in hinweisende, wahrscheinliche und sichere Kriterien beibehalten worden ist.

HAUPTKRITERIEN

1. Asymmetrische Oligoarthritis mit Befall von Hüft-, Knie- oder Sprunggelenken
2. Enthesopathie
3. Schmerzen LWS- oder Iliosakralbereich
4. Akute Iridozyklitis
5. Gesicherte Spondylitis ankylosans in der Familienanamnese

NEBENKRITERIEN

1. Periphere Arthritis mit Befall von 5 und mehr Gelenken
 2. Männliches Geschlecht
 3. Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensjahr
 4. HLA-B27 positiv
 5. Verdacht auf Spondarthritis in der Familienanamnese
-

Tab. 23: Diagnostische Kriterien für die juvenile Spondarthritis

Mit Hilfe dieser Kriterien gelingt eine diagnostische Einstufung der juvenilen Spondarthritis:

1. Ein Hinweis auf die Diagnose ergibt sich, wenn
 - a) Ein Hauptkriterium 1.-4. + ein Nebenkriterium, oder
 - b) Hauptkriterium 5. + Nebenkriterium 1.erfüllt sind.
2. Die Diagnose wird sehr wahrscheinlich, wenn
 - a) 2 Hauptkriterien oder
 - b) Hauptkriterium 1. oder 2. + 2 Nebenkriterienerfüllt sind.
3. Die Diagnose wird gesichert mit dem Nachweis einer röntgenologisch manifesten Sakroiliitis.

Ein diagnostischer Hinweis ist bei den meisten Patienten bereits zu Krankheitsbeginn gegeben. Im Frühstadium muß auf weitere Symptome geachtet werden. Diese können zunächst sehr diskret ausgeprägt sein und erfordern eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung. Auf diese Weise wird eine frühzeitige Verdachtsdiagnose möglich. Werden die Kriterien für eine wahrscheinliche Spondarthritis erfüllt, sollte die krankengymnastische Behandlung des Achsenskelett berücksichtigen. Mit diesem Vorgehen können Verlauf und Prognose der juvenilen Spondarthritis günstig beeinflusst werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über 71 Patienten mit juveniler Spondarthritis berichtet. Auswahlkriterium für die retrospektive Untersuchung war eine röntgenologisch manifeste Sakroiliitis. Die 67 Jungen und 4 Mädchen erkrankten zwischen dem 4. und 16. Lebensjahr an einer peripheren Arthritis, die überwiegend oligoartikulär und asymmetrisch an den unteren Extremitäten lokalisiert war. Im Krankheitsverlauf wurden weitere Gelenke befallen, die asymmetrische Verteilung stand jedoch weiterhin im Vordergrund. Neben der Arthritis klagten 58% der Patienten über Fersenschmerzen, 46,5% zeigten Beschwerden am Stammskelett in Form von Kreuz-, Iliosakralgelenksschmerzen oder Ischialgien. Eine meist akute Iridozyklitis wurde im Verlauf bei 14% beobachtet. Sie heilte unter lokaler Therapie ohne Defekte ab. Bei 23 Patienten konnte eine positive Familienanamnese erfragt werden. Die genetische Disposition zeigte sich außerdem an der Häufigkeit des HLA-B27, das bei 94% der Patienten nachweisbar war.

Auf Grund der eigenen Ergebnisse und Erfahrungen der Literatur werden diagnostische Haupt- und Nebenkriterien erarbeitet. Damit können Hinweiszeichen sowie Kriterien für eine wahrscheinliche Diagnose herausgestellt werden, die eine frühzeitige Erkennung und Behandlung der juvenilen Spondarthritis ermöglichen.

L I T E R A T U R

- 1) ALBERT, E., SCHOLZ, S.: Das HLA-System: Genetischer Aufbau und physiologische Bedeutung. In: Rheuma Forum 10 - Das HLA-System in der Forschung und Klinik, 9-24; Braun, Karlsruhe, 1980.
- 2) ANSELL, B., M.: Juvenile Spondylitis and Related Disorders. In: Ankylosing Spondylitis: Ed. J.M.H. Moll. Churchill Livingstone, Edinburgh, 120-136, 1980.
- 3) ANSELL, B., M.: Spondyloarthropathy in Childhood: A Review. J. Royal Soc. Med. 74, 205-209, 1981.
- 4) BECKER, W., RAPP, W., SCHWICK, H.G., STÖRIKO, K.: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Z.klin.Chem.klin. Biochem. 6, 113-122, 1968.
- 5) BEHREND, T.: Die Epidemiologie der ankylosierenden Spondylitis. Akt. Rheumatol. 7, Sonderheft 2, 65-69, 1982
- 6) BENNETT, P., H., WOOD, P., H., N.: Report from the Subcommittee on Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. In: Population Studies of the Rheumatic Diseases, p. 456. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968.
- 7) BERTRAMS, J.: Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und rheumatischen Erkrankungen. In: Rheuma Forum 10 - Das HLA-System in der Forschung und Klinik, 33-42, Braun, Karlsruhe, 1980.

- 8) BLATZ, G.: Spondylitis ankylopoetica und Auge.
Z.Rheumaforschg. 17, 274-281, 1958.
- 9) DE BLECOURT, J., J.: Spondylitis ankylopoetica
(Spondylitis ankylosans). In: Rundtischgespräch
"Epidemiologie" (Hypothese und gesichertes Wissen).
Verh.Dtsch.Ges.Rheumatol. 5, 343-357, 1978.
- 10) BLUESTONE, R.: HLA-B27-positive Arthritiden.
Tempo Medical 7, 25-30, 1981.
- 11) BREWERTON, D., A., CAFFREY, M., HART, F., D.,
JAMES, D., C., O., NICHOLLS, A., STURROCK, R., D.:
Ankylosing Spondylitis and HL-A 27. Lancet 1, 904, 1973.
- 12) BUHL, D.: Klinische und radiologische Untersuchungsergebnisse bei 149 Patienten mit Spondylitis ankylopoetica. Inaugural-Dissertation aus der Med. Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1979.
- 13) CALABRO, J., J.: The Spondyloarthropathies: An Overview.
Scand.J. Rheumatol. 9, Suppl. 32, 21, 1980
- 14) CARETTE, S., GRAHAM, D., LITTLE, H., RUBENSTEIN, J.,
ROSEN, P.: The Natural Disease Course of Ankylosing Spondylitis. Arthr. Rheum. 26, 186-190, 1983.
- 15) COWLING, P., EBRINGER, R., EBRINGER, A.: Association of Inflammation with raised serum IgA in Ankylosing Spondylitis. Ann. rheum. Dis. 39, 545-549, 1980.

- 16) DILSEN, N., EWEN, C., POPEL, M., GERSH, W., J.,
DITATA, D., CARMEL, P.: A Comparative Roentgenologic
Study of Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid (Ankylosing)
Spondylitis. *Arthr. Rheum.* 5, 341-368- 1962.

- 17) EDMONDS, J., MORRIS, R., I., METZGER, A., L.,
BLUESTONE, R., TERASAKI, P., I., ANSELL, B., M.,
BYWATERS, E., G., L.: Follow-up Study of Juvenile
Chronic Polyarthritis with Particular Reference to
Histocompatibility Antigen W 27. *Ann. rheum. Dis.* 33,
289-292, 1974.

- 18) ELLEFSEN, F.: Juvenile Ankylosing Spondylitis.
Acta Rheum. Scand. 13, 14-19, 1967

- 19) FORESTIER, J., JACQUELINE, F., ROTES, J.: La Spondyl-
arthrite Ankylosante. Masson, Paris, 1951.

- 20) GRANT, G., H., BUTT, W., R.: Immunochemical Methods
in Clinical Chemistry. *Advances Clin. Chem.* 13,
383, 1970.

- 21) HART, F., D.: Ankylosing Spondylitis - A Review of
184 Cases. *Ann. rheum. Dis.* 14, 77-83, 1955.

- 22) HARTL, P., W.: Seronegative Spondylarthritiden.
Therapiewoche 30, 7, 1980.

- 23) HILL, H., F., H., HILL, A., G., S., BODMER, J., G.:
Clinical Diagnosis of Ankylosing Spondylitis in Women
and Relation to Presence of HLA-B27.
Ann. rheum. Dis. 35, 267-270, 1976

- 24) IVESON, J., M., J., NANDA, B., S., HANCOCK, J., A., H.,
POWNALL, P., J., WRIGHT, V.: Reiter's Disease in three
Boys. Ann. rheum. Dis. 34, 479-486, 1973.
- 25) JACOBS, J., C.: Pediatric Rheumatology for the
Practitioner. Springer Verlag, New York-Heidelberg-
Berlin, 1982.
- 26) JACOBS, J., C., BERDON, W., E., JOHNSTON, A., D.:
HLA-B27 - associated Spondyloarthritis and Entheso-
pathy in Childhood: Clinical, Pathologic and Radio-
graphic Observations in 58 Patients. J. Pediatr. 100,
521-528, 1982.
- 27) KÖLLE, G.: Die juvenile rheumatoide Arthritis
(juvenile chronische Polyarthritits) und das
Still-Syndrom. Rheuma Forum 4, Braun, Karlsruhe, 1975.
- 28) KRÜGER, K., KELLERER, G., SCHATTENKIRCHNER, M.: HLA-B27 pos.
Oligoarthritits und ihr Verlauf. Verh. Dtsch. Ges.
Rheumatol. 7, 374, 1981.
- 29) LADD, J., R., CASSIDY, J., T., MARTEL, W.:
Juvenile Ankylosing Spondylitis. Arthr. Rheum. 14,
579-590, 1971.
- 30) LAMBERT, J., R., ANSELL, B., M., STEPHENSON, E.,
WRIGHT, V.: Psoriatic Arthritis in Childhood.
Clin. Rheum. Dis. 2, 339-352, 1976.
- 31) LAWRENCE, J., S.: The Prevalence of Arthritis.
Brit. J. Clin. Pract. 17, 699, 1963.

- 32) LAWRENCE, J., S.: Rheumatism in Populations. W. Heinemann Medical Books Ltd., London, 1977.
- 33) LEIRISALO, M., SKYLO, G., KOUSA, M., VOIPPIO-PULKKI, L., SUORANTA, H., NISSILÄ, M., HORIDMAN, L., NIELSEN, E., D., SVEJGAARD, A., TULIKAINEN, A., LAITINEN, O.:
Follow up Study on Patients with Reiter's Disease and Reactive Arthritis, with Special Reference to HLA-B27. Arthr. Rheum. 25, 249-259, 1982.
- 34) VAN DER LINDEN, S., M., VALKENBURG, H., A., DE JONGH, B., M., CATS, A.: The Risk of Developing Ankylosing Spondylitis in HLA-B27 Positive Individuals. Arthr. Rheum. 27, 241-249, 1984.
- 35) LOCKIE, G., N., HUNTER, G., G.: Reiter's Syndrome in Children. Arthr. Rheum. 14, 767-772, 1971.
- 36) MAYR, W., R.: Methoden zur HLA-Typisierung. In: Rheuma Forum 10 - Das HLA-System in der Forschung und Klinik, Braun, Karlsruhe, 1980.
- 37) MIEHLE, W.: Allgemeines über die Arthritis psoriatica. Tempo Medical 8, 9-12, 1980.
- 38) MOLL, J., M., H., HASLOCK, J., MAC RAE, J., WRIGHT, V.: Associations between Ankylosing Psoriatic Arthritis, Reiter's Disease, the Intestinal Arthropathies, and Behcet's Syndrome. Medicine (Baltimore) 53, 343, 1974.
- 39) MOLL, W.: Kompendium der Rheumatologie. S. Karger, Basel, 1972.

- 40) MÜLLER, W.: Die seronegativen rheumatischen Spondylarthropathien (Spondarthritiden). Schweiz. Med. Wschr. 112, 1262, 1982.

- 41) PETTY, R., E.: Spondyloarthropathies. In: Cassidy, J., T.: Textbook of Pediatric Rheumatology. John Wiley and sons, New York - Chichester - Brisbane - Toronto - Singapore, 1982

- 42) RAY, J., G., HARE, D., B., PEDERSEN, P., D., MULLALY, D., J.: NIAID Manual of Tissue Typing Techniques. DHEW Publ. No. (NIH) 76, 545, 1976.

- 43) ROSENBERG, A., M., PETTY, R., E.: A Syndrome of Seronegative Enthesopathy and Arthropathy in Children. Arthr. Rheum. 25, 1041-1047, 1982.

- 44) SÄNGER, L.: Arthritis psoriatica im Kindesalter. Colloquia rheumatologica 18, 48-60, 1984.

- 45) SAIRANEN, B.; PARONEN, J., MAHONEN, H.: Reiter's Syndrome. A Follow - up Study. Acta Med. Scand. 185, 57, 1969.

- 46) SCHALLER, J., G.: Juvenile Rheumatoid Arthritis. Series 1. Arthr. Rheum. 20, Supplement, 165-170, 1977.

- 47) SCHALLER, J., G.: Ankylosing Spondylitis of Childhood Onset. Arthr. Rheum. 20, Supplement, 398-401, 1977.

- 48) SCHALLER, J., G.: The Seronegative Spondyloarthropathies of Childhood. Clin. Orthop. Rel. Research 143, 76-83, 1979

- 49) SCHALLER, J., G.: The Spondyloarthropathies (Rheumatoid Variant Diseases). In Kelley, V., C. (ed.): Practice of Pediatrics, Harper and Row, Hagerstown, 1-10, 1981.
- 50) SCHATTENKIRCHNER, M., SCHÜRER, W., DIEM, K., SCHOLZ, S., ALBERT, E.: Spondylitis ankylosans und Histokompatibilitätsantigen HLA 27. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1414-1418, 1974.
- 51) SCHATTENKIRCHNER, M.: Serologische und immunologische Befunde bei ankylosierender Spondylitis, Akt. Rheumatol. 7 Sonderheft 2, 79-81, 1982
- 53) SCHILLING, F., SCHACHERL, M., ROSENBERG, R.: Die juvenile Spondylitis ankylopoetica. Dtsch. med. Wschr. 10, 473-481, 1969.
- 54) SCHILLING, F.: Spondylitis ankylopoetica - die sogenannte Bechterewsche Krankheit und ihre Differentialdiagnose (einschließlich Spondylitis hyperostotica, Spondylitis Psoriatica und chronisches Reiter-Syndrom). In: Diethelm, L. (ed.): Handbuch der Medizinischen Radiologie, Band VI/2, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1974.
- 55) SCHILLING, F., KÖLLE, G.: Juvenile und adoleszente Spondylitis ankylopoetica. Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 4, 57-59, 1976
- 56) SCHILLING, F.: Die Spondylitis ankylosans (sog. Bechterewsche Krankheit) - eine aktuelle Übersicht.- Immun. Infekt 9, 189-203, 1981

- 57) SCHILLING, F.: Zur Klinik und Radiologie der ankylosierenden Spondylitis. Akt. Rheumatol. 7, Sonderheft 2, 86-96, 1982.
- 58) SCHLOSSTEIN, L., TERASAKI, P., I., BLUESTONE, R., PEARSON, C., M.: High Association of an HL-A Antigen, W 27, with Ankylosing Spondylitis. New Engl. J. Med. 288, 704, 1973.
- 59) SHORE, A., ANSELL, B., M.: Juvenile Psoriatic Arthritis - an Analysis of 60 Cases. J. Pediatr. 100, 529-535, 1982.
- 60) SINGSEN, B., H., BERNSTEIN, B., KOSTER-KING, K., GLOVSKY, M., M., HANSON, V.: Reiter's Syndrome in Childhood. Arthr. Rheum. 20, Supplement, 402-407, 1977.
- 61) SMILEY, W., K.: The Eye in Juvenile Chronic Polyarthrititis. Clin. Rheum. Dis. 2, 413-428, 1976.
- 62) STADELMANN, M.-L., SCHILLING, F.: Typeneinteilung der Arthritis psoriatica, Rheumatologen-Kongreß, Konstanz, Oktober 1980.
- 63) STEINBROCKER, O., TRAEGER, C., H., BATTERMANN, R., C.: Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis. JAMA 140, 659-665, 1949.
- 64) STOEBER, E.: Juvenile chronische Polyarthrititis und Still-Syndrom, Folia rheumatologica, Documenta Geigy, 1977.

- 65) TERASAKI, P., I., MC CLELLAND, J., D.: Microdroplet Assay of Human Cytotoxins. Nature (Lond.) 998, 204, 1964.
- 66) TRUCKENBRODT, H., HÄFNER, R.: Zur Klinik und Diagnose der juvenilen Spondylitis ankylosans. Akt. Rheumatol. 7, Sonderheft 2, 97-101, 1982.
- 67) WILKENS, R., F., ARNETT, F., C., BITTER, T., CALIN, A., FISHER, L., FORD, D., K., GOOD, A., E., MASI, A., T.: Evaluation of Preliminary Criteria for Definite Disease. Arthr. Rheum. 24, 844-849, 1981.
- 68) WILKINSON, M., BYWATERS, E., G., L.: Clinical Features and Course of Ankylosing Spondylitis. Ann. rheum. Dis. 17, 209-228, 1958.
- 69) WRIGHT, V.: Seronegative Polyarthritits - a Unified Concept. Arthr. Rheum. 21, 619-633, 1978.
- 70) WRIGHT, V.: An Unifying Concept for the Spondyloarthropathies. Clin. Orthop. 143, 8, 1979.
- 71) ZEIDLER, H.: Verläufe und Formen der Spondylitis ankylopoetica und verwandter Spondarthritiden. Tempo Medical 6, 80-86, 1977.

L e b e n s l a u f

Am 18. März 1954 in Leonberg/Württ. geboren.
Tochter des Ingenieurs Paul Häfner und seiner Frau
Anneliese, geb. Meßner.

1961 - 1965 Besuch der Grundschule in Leonberg

1965 - 1973 Gymnasialzeit am Albert-Schweitzer-Gymnasium
und Johannes-Kepler-Gymnasium Leonberg
Reifeprüfung im Mai 73 abgelegt.

1973 - 1979 Studium der Humanmedizin an der Albert-
Ludwigs-Universität Freiburg.
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im
März 1979 bestanden.

1979 - 1980 Praktisches Jahr an der Medizinischen und
chirurgischen Klinik Bad Cannstatt sowie
der Anästhesie-Abteilung des Katharinen-
hospitals Stuttgart (Lehrkrankenhäuser der
medizinischen Universität Tübingen).
Mai 1980 Abschluß des Medizinstudiums mit
Bestehen der 3. Ärztlichen Prüfung

Seit November 1980 Weiterbildung zum Arzt für Kinderheil-
kunde an der Kinder- und Rheuma-Kinderklinik Garmisch-
Partenkirchen.

Von Dezember 1984 bis August 1985 wissenschaftliche Tätig-
keit an der Rheuma-Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen.

